

10 / 518759

PCT/JP03/17031

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

26.12.03

21 DEC 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

2002年12月26日

出 願 番 号
Application Number:

特願2002-375892

[ST. 10/C]:

[JP2002-375892]

出 願 人
Applicant(s):

第一サントリーファーマ株式会社
マルホ株式会社

REC'D 19 FEB 2004

WIPO

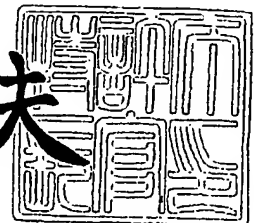
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 2月 5日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特2004-3006323

【書類名】 特許願
【整理番号】 022747
【提出日】 平成14年12月26日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A01K
【発明者】

【住所又は居所】 福岡県久留米市野中町 1 5 3 9 - 3

【氏名】 名嘉真 武国

【特許出願人】

【識別番号】 000001904

【氏名又は名称】 サントリー株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000113908

【氏名又は名称】 マルホ株式会社

【代理人】

【識別番号】 100089705

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 2
0 6 区 ユアサハラ法律特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 社本 一夫

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100076691

【弁理士】

【氏名又は名称】 増井 忠次

【選任した代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

【選任した代理人】

【識別番号】 100080137

【弁理士】

【氏名又は名称】 千葉 昭男

【選任した代理人】

【識別番号】 100096013

【弁理士】

【氏名又は名称】 富田 博行

【選任した代理人】

【識別番号】 100092886

【弁理士】

【氏名又は名称】 村上 清

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0210410

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 類天疱瘡治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 γ -インターフェロンを有効成分とする類天疱瘡治療剤。

【請求項2】 1日当たりの投与量が20万～400万JRU、好ましくは200万JRUである請求項1の治療剤。

【請求項3】 静脈注射用の製剤である、請求項1または2の治療剤。

【請求項4】 抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤および／または副腎皮質ホルモン剤と併用するための請求項1～3のいずれか1項の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、 γ -インターフェロン（IFN- γ ）を有効成分として含有する類天疱瘡の治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

水疱性類天疱瘡（BP）を典型とする類天疱瘡には、皮膚症状の紅斑に対して副腎皮質ホルモン剤の外用、びらんに対してはエキザルベ（登録商標）、亜鉛華単軟膏の外用を行うが、外用のみでは効果不十分のためテトラサイクリン系の抗生物質（ミノマイシン（登録商標）、アクロマイシン（登録商標））、ニコチン酸アミド、副腎皮質ホルモン剤の内服による全身投与、さらに効果なければ免疫抑制剤の全身投与、血漿交換療法を行うことが従来の治療法である。そう痒に対しては対症療法として抗ヒスタミン剤または抗アレルギー剤の投与を行う。

【0003】

BPは、皮膚科領域において代表的な自己免疫水疱症の1つである。特徴的臨床症状はまず浮腫性紅斑が出現し、その後紅斑局面に大小様々の緊満性水疱が出現し、時には水疱のみ出現してくることもある。これらの症状が主に四肢、躯幹に多発し破損してびらんを形成する。びらんが全身に生じると細菌感染の原因になったり、体内の水分や蛋白などが喪失するため全身の浮腫を呈したり、血液中の

電解質異常および脱水などを引き起こすことがあり全身状態が悪化することがある。自覚症状としてはそう痒を認めることが多い。好発年齢は70歳以上の高齢者に多いが、まれに小児、若年者に生じることもある。病理組織学的所見としては表皮下の水泡を認め、好酸球主体の炎症細胞浸潤を認める。蛍光抗体直接法では基底膜部領域にIgG、C3の沈着を認める。また好発年齢が高齢者ということもあるが、時に内臓悪性腫瘍の合併を伴うこともある。

【0004】

一方、IFN- γ は細胞が生産するウイルス増殖抑制因子として発見されて以来、種々の生物学的作用が明らかにされてきた。そして、これらの作用に基づいて臨床応用を目指した研究が進み、皮膚疾患においてはアトピー性皮膚炎、ヘルペス感染症、皮膚T細胞リンパ腫などに対する有効性が明らかにされてきた。しかしながら類天疱瘡に対する有効性を検討した結果は未だ報告されておらず、臨床使用例も全く報告されていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

類天疱瘡の治療において本疾患が自己免疫疾患のため軽快および略治しても長期にわたり経過加療を要する。通常全身的負担が軽度なテトラサイクリン系の抗生物質、ニコチン酸アミドの内服から開始するが、これらの内服のみでは効果不十分な症例が多く副腎皮質ホルモン剤の全身投与を併用することが多い。開始時は大量に投与され著効するが多いが外来治療可能となるまでの安全量になるまで減量していくため約2ヶ月の入院を要する。また副腎皮質ホルモン剤でも効果が得られなければ免疫抑制剤の全身投与や血漿交換も併用することもある。しかし高齢者の場合、長期におよぶこれらの治療に伴い高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、間質性肺炎、細菌感染症などの合併症を併発しやすくなり、一旦発症するとそれらの症状に対する治療も必要となり入院期間が3～4ヶ月に及ぶこともある。さらには極端に衰弱が激しくなり合併症により死亡したり、投与している薬剤を減量中に皮疹が増悪し再度投与量を増量することで退院が延期することがあり治療に難渋することがある。このため類天疱瘡に対して再発は認めるとしても、治療において単独で有効かつ速効性で副作用も少なく持続性も長期におよび、また

副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤を併用したとしてもこれらの薬剤が速やかに減量が可能とできる薬剤による治療が望まれる。そうならば患者は早期に退院し社会復帰でき、再発したとしても再度の短期入院で加療することが可能となる。従って本発明は類天疱瘡の治療法に上記の内容が期待できる薬剤を提供することが目的である。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、IFN- γ が類天疱瘡に顕著な治療効果を示すことを明らかにし、本発明を完成した。即ち本発明は、IFN- γ を有効成分とする類天疱瘡治療剤を提供する。IFN- γ は類天疱瘡に対して速効性があり、副作用もほとんど認められず、有効である。IFN- γ の作用機序としては、類天疱瘡の発症に直接関与すると考えられる好酸球に対して遊走および機能を抑制するものと推測される。

【0007】

なお、本明細書において、類天疱瘡とは、水疱性類天疱瘡 (BP)、瘢痕性類天疱瘡、小児期の慢性水疱性疾患、後天性表皮水疱症、結節性類天疱瘡その他の類天疱瘡を含む自己免疫疾患をいう。特に水疱性類天疱瘡、瘢痕性類天疱瘡および結節性類天疱瘡、典型的には水疱性類天疱瘡は、本発明の治療剤による効果が期待できる。類天疱瘡の治療とは、IFN- γ の投与により類天疱瘡の症状が軽減すること、軽減した症状が再び悪化することを防止すること、あるいは初期症状の類天疱瘡が疑われる患者の症状発症を抑制することなどを含めた意味である。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明に使用するIFN- γ は天然型または遺伝子組換え型のいずれでも良いが、安定した供給源としては、遺伝子組換え型のIFN- γ が好ましく、例えば菌状息肉症治療剤としてサントリー株式会社から市販されているIFN- γ 製剤である、ビオガンマ (登録商標) をそのまま使用することができる。また本発明の有効性を失わない限り、上記IFN- γ に代えて構成アミノ酸を欠失、挿入および置換したIFN- γ 変異体を、臨床使用が可能ないように調整して用いることができる。このようなIFN- γ 変異体の例としては、例えばN末端の4個のアミノ酸 (Cys-Tyr-Cys-Gln)

を欠失したもの（特公平7-45516号公報）、プロセッシングによりC末端のアミノ酸を欠失したもの（例えば特開昭60-84298号公報に記載されたC末端11アミノ酸を欠失した変異体）、例えば9番目のアミノ酸がLysからGlnに変換されたもの（特公平7-45515号公報）等が例示される。

【0009】

本発明の治療剤は、類天疱瘡の治療のため、IFN- γ を好ましくは点滴用の静注用製剤として含有する。本発明の類天疱瘡治療剤は、例えば1日1回～数回、20万～400万JRUのIFN- γ を、症状に応じて連日ないし適当な日において、症状を観察しながら投与することができる。投与量、投与間隔、投与回数は、症状、副作用および年齢に応じて、適宜変更可能である。

【0010】

好ましい態様の一例を示すと、1日1回200万JRUを7日間連続して点滴静注を行う。症状が軽減した後は、2～3日おき、さらには1～2週間に1回に間隔を開けて投与することも可能である。投与による副作用が生じた場合、その症状に応じて数日に1回点滴静注に変更することが可能である。また副作用の1つである発熱を抑制するために解熱鎮痛剤を併用することも可能であり、さらに、従来類天疱瘡の治療に用いられてきた薬剤、例えば副腎皮質ホルモン剤の全身投与や対症療法の抗ヒスタミン剤および抗アレルギー剤などの併用も可能である。例えばステロイド薬としてはプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾンなどが使用可能であり、抗アレルギー薬としてはフマル酸ケトチフェン、塩酸オロパタジン、塩酸セチリジン、エバスチン、塩酸フェキソフェナジンなどが使用可能であり、抗ヒスタミン薬としては塩酸ホモクロルシクリジン、マレイン酸クロルフェニラミン、メキタジン、フマル酸クレマスチン、塩酸シプロヘプタジンなどが使用可能であるが、これらに限られるわけではなく皮膚科領域で通常使用されるステロイド薬、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬であればいずれも使用可能である。それらの薬剤は、本発明の製剤中にIFN- γ とともに含めてもよく、別個の薬剤として併用してもよい。

【0011】

本発明の製剤は、IFN- γ に加えて、薬剤の製造のために慣用されている担

体、助剤、添加剤等を含んでよい。例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の等張化剤；リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム等の緩衝剤；エデト酸ナトリウム等の安定化剤；エチルパラベン、ブチルパラベン、塩化ベンザルコニウム等の防腐剤；水酸化ナトリウム、希塩酸等の pH 調節剤等を含めて、公知の製剤方法で、静注剤等の製剤に調製することができる。IFN- γ 製剤は例えば、精製された IFN- γ 原液に適当な安定剤および緩衝剤を添加し凍結乾燥することにより製造することができる。

【0012】

本発明の IFN- γ を含有する治療剤による類天疱瘡の治療効果を判定するには、皮膚症状の改善など日常の診療で行っている効果判定方法による。例えば水疱性類天疱瘡の場合、患者の紅斑、水疱、びらんの三つを指標とし、これらの程度を 5 段階に分けて、治療剤投与の前中後における効果を評価して行うことができる。例えば、紅斑、水疱、びらんを下記の 5 段階で評価する。これらの三つの指標の少なくとも一つに好ましい変化が生じた場合、類天疱瘡患者の症状が軽減したと判断される。

1) 紅斑

- 0. 紅斑なし、ほぼすべて色素沈着
- 1. 紅斑が全体の 1/3 以下、残りは色素沈着
- 2. 紅斑が全体の 1/3～2/3、残りは色素沈着
- 3. 変化なし
- 4. 紅斑の拡大、新生あり

2) 水疱

- 0. 水疱なし
- 1. 入院時の水疱の数の 1/3 以下
- 2. 入院時の水疱の数の 1/3～2/3
- 3. 水疱の数に変化なし
- 4. 水疱の新生あり

3) びらん

- 0. びらんなし、ほぼすべて上皮化

1. びらんは入院時の1/3以下、残りは上皮化
2. びらんは入院時の1/3～2/3、残りは上皮化
3. びらんの面積は変化なし
4. びらんの拡大傾向あり。

【0 0 1 3】**【作用】**

IFN- γ がどのようにして類天疱瘡の治療に有効であるかの作用機序は、類天疱瘡の発症機序が未だ不明であるのと同様に、未だ正確には明らかでない。類天疱瘡は自己免疫疾患であるが、末梢血好酸球増多や組織中に著明な好酸球浸潤を伴ってくる。これまで本発明者らは、類天疱瘡患者の組織内に浸潤してくる好酸球の免疫組織学的検討および電子顕微鏡による形態学的検討を行い、好酸球がBPの形成に関与していることを報告してきた¹⁾²⁾。さらに類天疱瘡患者の末梢血好酸球には比重の不均一性が存在し、活性型の低比重好酸球が有意に増加すること³⁾、BP水疱液中のECP濃度が著明に高い⁴⁾ことも明らかにしてきた。BPは自己免疫疾患であるが、上記のように発症に十分に関与すると考えられる好酸球の浸潤および機能を抑制することで類天疱瘡に対する治療が可能なのであろうと推測される。

【0 0 1 4】

この好酸球を分化、誘導し活性化する多くの因子は存在するが、特に骨髓の造血幹細胞から末梢血にかけての因子として主にIL-3、IL-5、GM-CSFといったサイトカインが生物活性を有することが明らかにされている。通常末梢血T細胞のヘルパーT細胞は産生するサイトカインのパターンによりTh1細胞とTh2細胞に分類され、上記のIL-3、IL-5、GM-CSFはTh2細胞から産生される。正常状態ではこれら2種類の細胞の間には、Th1細胞から産生されるIFN- γ を介してTh2細胞を抑制し、Th2細胞から産生されるIL-10によりTh1細胞を抑制するという均衡が存在している。そこでIFN- γ 投与によりTh2細胞の機能を抑制し、IL-3、IL-5、GM-CSFの産生も抑制し好酸球の分化、誘導および活性化を抑制することで類天疱瘡の症状の改善に導くものと推測される。

【0 0 1 5】

【実施例】

次いで実施例として、種々の治療で難治性であったBP患者に対してIFN- γ が著効した2症例を説明する。

【0016】

臨床例1. BP患者のIFN- γ による治療例(1)

被験者: 58歳、男性

主訴: 全身の浮腫性紅斑、水疱、びらん

家族歴: 特記すべきことなし。

【0017】

既往歴: 1992年より精神分裂症、てんかん

現病歴および経過: 2001年2月より上肢、背部に緊満性水疱が多発。当院にて精査の結果BPと診断。アクロマイシン(登録商標)、ニコチン酸アミドの内服開始したが、増悪してきたためプレドニゾロン30mg内服併用開始。一時軽快したがプレドニゾロンを15mgに減量したところ再燃してきたため30mgに増量したが、水疱の新生を認めるため2002年1月に入院。入院後血漿交換を合計13回施行し、ステロイド内服もベタメタゾン3mgからプレドニゾロン50mgに変更し、軽快とともに40mg、20mg、15mgと減量し同年4月に退院。その後外来でプレドニゾロン15mg、ミノサイクリン100mg、ニコチン酸アミド900mgで経過みていたが、退院1ヶ月後には再度全身に大小の水疱が多発してきたため2002年5月に再入院。入院後全身に水疱、びらんを多数認めたがプレドニゾロン、ミノサイクリン、ニコチン酸アミドは増量せずIFN- γ 200万JRU(1V)を点滴静注で5月24日より1日1回連日投与開始した。しかし5月26日にてんかん発作出現したため一旦中止したが、既往歴があったため5月29日より隔日に慎重に投与再開し、6月4日までで7V終了した。著効したためその後は3~4日に1V1回投与とし、8月には1週間に1回点滴静注で再発なく、現在外来で2週間に1回のみの点滴で経過良好である。内服もミノサイクリン、ニコチン酸アミドは中止しておりプレドニゾロンも現在5mgのみ続行中であるが、いずれ中止の予定である。またてんかんも1度だけ認めたのみでその後は認めておらずIFN- γ との関連性はないものと考えられた。さらに投与後の発熱は投与4回目まで38~39度台の発熱を認めたが、その後は37度台に

微熱程度となり現在は特に解熱剤の使用は行っていない。

【0018】

IFN- γ 投与前 (5/23) は全身に水疱、びらんが多発していた (図1a)。投与2日後 (5/26) で既になんかなり軽快しており (図1b)、7V終了時 (6/5) では水疱の新生は全くなきさらに軽快を認めた (図1c)。現在も全て色素沈着を認めるのみで紅斑、水疱、びらんは認めていない。また評価においては、下記表1に示すとおり、紅斑は2 (5/26) \rightarrow 1 (6/5) \rightarrow 0 (8/22)、水疱は1 (5/26) \rightarrow 0 (6/5) \rightarrow 0 (8/22)、びらんは2 (5/26) \rightarrow 1 (6/5) \rightarrow 0 (8/22) であった。

【0019】

末梢血好酸球数は1190 (5/23) \rightarrow 1246 (5/27) \rightarrow 602 (6/4) \rightarrow 356 (9/4) と減少した。また血中のIL-3、IL-5、GM-CSF、IL-4においてはIFN- γ 投与前後においてすべて低値であった。

【0020】

【表1】

表1

検査日	5 / 26	6 / 5	8 / 22
紅斑	2	1	0
水疱	1	0	0
びらん	2	1	0

【0021】

臨床例2. BP患者のIFN- γ による治療例 (2)

被験者: 74歳、男性

主訴: 四肢、軀幹の浮腫性紅斑と水疱

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 1992年脳梗塞

現病歴および経過: 2002年4月に四肢にそう痒を伴う紅斑が多発してきた。近医で副腎皮質ホルモン剤の外用とセレスタミンの内服療法していたが、水疱を伴う紅斑が出現してきたため当科紹介受診。精査の結果BPと診断し5月8日よりロキシスロマイシン300mg、ニコチン酸アミド1500mg、プレドニゾロン20mg内服開始

したが軽快しないため5月17日入院。内服を同量で続行したが、やはり水疱の新生認めるため6月15日よりIFN- γ 200万JRU(1V) 1日1回点滴静注を開始した。7日間連日投与したところ著効したため、その後3日に1回点滴静注とした。プレドニゾロンも6月22日より12.5mgに減量し7月8日よりさらに10mgに減量した。その後も再発認めないためIFN- γ は週1回として8月7日に退院となる。現在プレドニゾロン5mgでIFN- γ は2週に1回の点滴で再発は認めていない。

【0022】

IFN- γ 投与前(6/14)は全身に紅斑、水疱、びらんが多発していた(図2a)が、7V終了時(6/21)には水疱は全て消失しびらんもほぼすべて上皮化も認めた(図2b)。評価においては、下記表2に示すとおり、紅斑は1(6/17)→0(6/21)、水疱は1(6/17)→0(6/21)、びらんも1(6/17)→0(6/21)となり現在も全く皮疹の再発は認めていない。

【0023】

末梢血好酸球数は、2619(6/13)→1136(6/18)→1218(6/21)→143(9/25)と減少した。また血中の投与前後においてIL-3とGM-CSFはともに低値であったがIL-5は投与前で18.5pg/mlが投与後で5.0以下、IL-4は投与前で15.6pg/mlが投与後で4.6pg/mlと低下を認めた。

【0024】

【表2】

表2

検査日	6/17	6/21
紅斑	1	0
水疱	1	0
びらん	1	0

【0025】

【発明の効果】

以上の結果より2症例とも、IFN- γ は難治性であった類天疱瘡に対して極めて優れた有効性を示した。また臨床症状の軽快と同時に好酸球数も明らかに減少しておりIFN- γ がTh2細胞を抑制することで好酸球の遊走と機能を抑制し症状の改

善を認めたものと考えられる。これまで同様の考えでIFN- γ を投与した皮膚疾患の報告がある。好酸球性膿疱性毛包炎 (EPF) 5) とアトピー性皮膚炎 (AD) 6) であるが、EPFでは臨床症状において全身に影響をおよぼす程の症状は示さず他に著効を示す薬剤があり、ADにおいては急性期にはやや有効であるが、慢性期になると効果を示さないことが多いようである。類天疱瘡の場合好発年齢が高齢者であり症状が進行してくると全身状態に影響をおよぼすことがあり、治療も長期におよぶため副作用も出現することが多く、本発明は今まで速効性で安全性のある治療法が存在しなかった類天疱瘡に対する治療法を提供することが可能となった。

【0 0 2 6】

【参考文献】

- 1) 名嘉眞武国、津田眞五ほか：マウス抗ヒトECPモノクローナル抗体(EG2)を用いた好酸球の免疫組織化学的検討。医学の歩み150：231-232、1989；
- 2) Takekuni NAKAMA, Shingo TSUDA：Ultrastructural and immunocyte-chemical aspects of infiltrated eosinophils in bullous pemphigoid. Electron Microscopy in Dermatology：181-185、1994；
- 3) Shingo TSUDA, Minoru MIYASATO, et al：Eosinophil phenotypes in bullous pemphigoid. Journal of Dermatology 19：270-279、1992；
- 4) 津田眞五、宮里 稔、名嘉眞武国、他：皮膚疾患と好酸球II. 水疱症. 皮膚における好酸球浸潤とその周辺：151-176、臨床医薬研究協会、1990；
- 5) M Fushimi, Y Tokura, et al：Eosinophilic pustular folliculitis effectively treated with recombinant interferon- γ ：suppression of mRNA expression of interleukin 5 in peripheral blood mononuclear cells. Br J Dermatology 134：766-772、1996；
- 6) Seth R. Stevens, MD; Jon M. Hanifin, et al：Long-term Effectiveness and Safety of Recombinant Human Interferon Gamma Therapy for Atopic Dermatitis Despite Unchanged Serum IgE Levels. Arch Dermatol 134：799-804、1998。

【図面の簡単な説明】

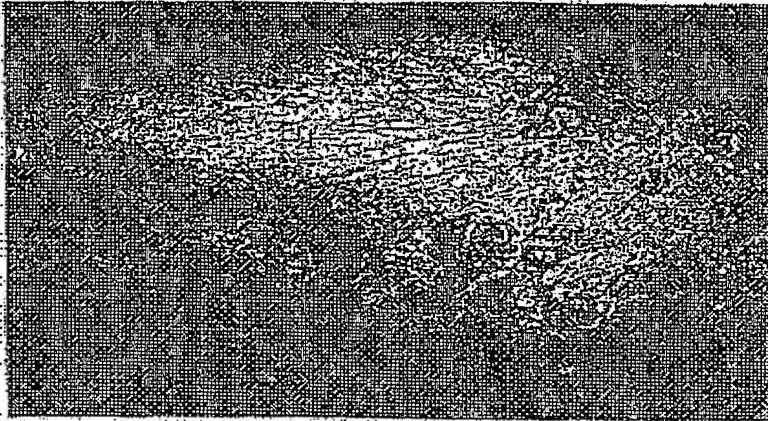
【図 1】 症例 1 の臨床経過写真（右大腿部）であり、図 1 a は IFN- γ 投与前の臨床像、図 1 b は投与 2 日後の臨床像、および図 1 c は 7V 終了時の臨床像である。

【図 2】 症例 2 の臨床経過写真であり、図 2 a は IFN- γ 投与前の臨床像、および図 2 b は 7V 終了時の臨床像である。

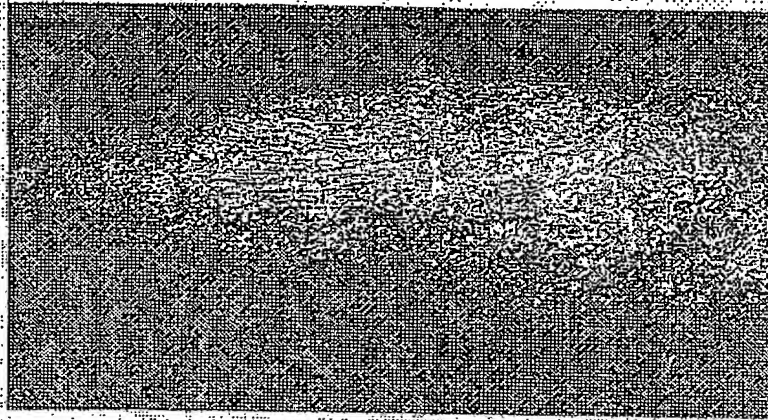
【書類名】 図面

【図1】

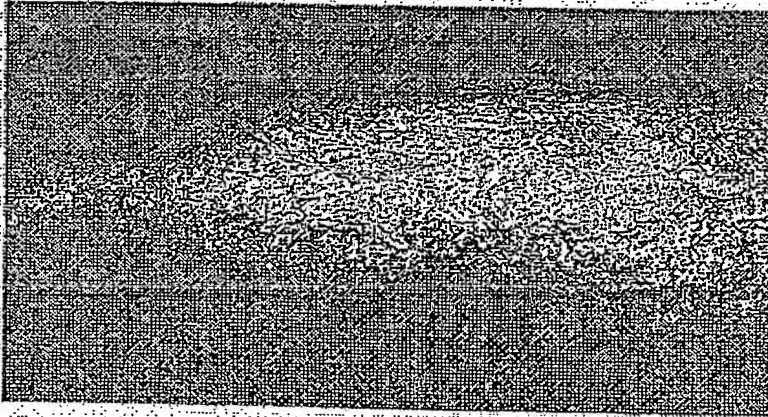
a. IFTN-7 投与前の臨床像



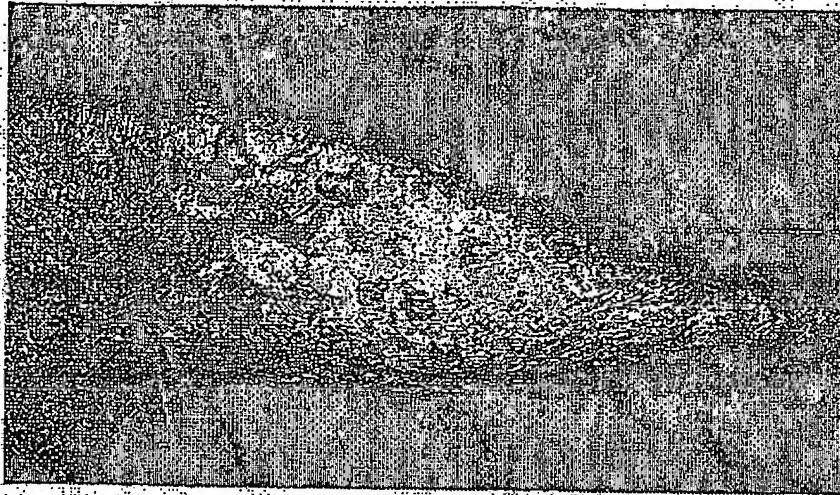
b. 投与2日後の臨床像



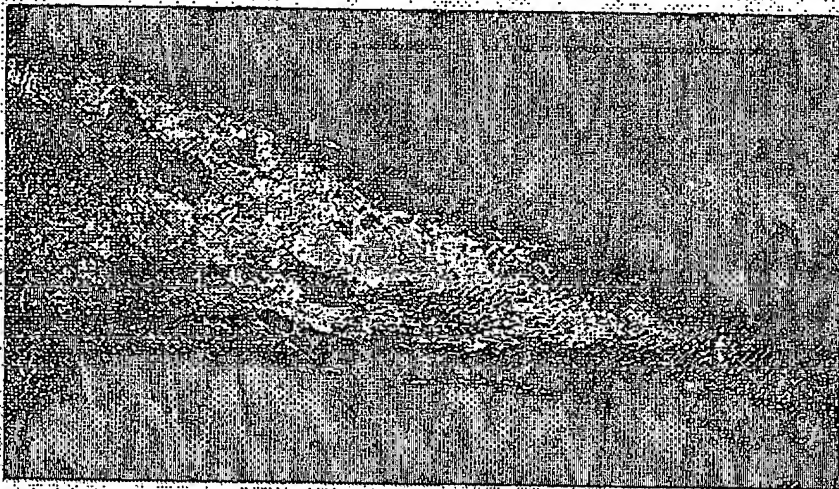
c. TV 終了時の臨床像



【図 2】



a. IFN- γ 投与前の臨床像



b. TV 終了時の臨床像

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 類天疱瘡治療剤を提供する。

【解決手段】 IFN- γ を類天疱瘡治療剤として用いるには、1 日 1 回 200 万 JRU を 7 日間点滴静注を行う。症状、副作用および年齢に応じて投与量の変更または数日に 1 回の点滴静注に変更可能である。IFN- γ は類天疱瘡に対して速効性があり副作用もほとんど認められず有効であると考えられる。作用機序としては、類天疱瘡の発症に直接関与すると考えられる好酸球に対して遊走および機能を抑制するものと推測される。

【選択図】 なし

【書類名】 出願人名義変更届（一般承継）

【整理番号】 022747N

【提出日】 平成15年 3月19日

【あて先】 特許庁長官 殿

【事件の表示】

 【出願番号】 特願2002-375892

【承継人】

 【住所又は居所】 東京都千代田区麹町五丁目7番地2

 【氏名又は名称】 第一サントリーファーマ株式会社

【承継人代理人】

 【識別番号】 100089705

 【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル2
 06区 ユアサハラ法律特許事務所

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 社本 一夫

 【電話番号】 03-3270-6641

【提出物件の目録】

 【物件名】 会社分割継承証明書 1

 【援用の表示】 同日付提出の特願平11-543423号の特許出願人名義変更届（一般承継）に添付のものを援用。

 【物件名】 履歴事項全部証明書 1

 【援用の表示】 同日付提出の特願平11-543423号の特許出願人名義変更届（一般承継）に添付のものを援用。

 【物件名】 委任状 1

 【援用の表示】 平成15年3月17日付提出の包括委任状を援用。

【プルーフの要否】 要

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-375892
受付番号	50300447371
書類名	出願人名義変更届 (一般承継)
担当官	田口 春良 1617
作成日	平成15年 5月16日

<認定情報・付加情報>

【承継人】

【識別番号】	503062312
【住所又は居所】	東京都千代田区麴町五丁目7番地2
【氏名又は名称】	第一サントリーファーマ株式会社
【承継人代理人】	申請人
【識別番号】	100089705
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町 ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】	社本 一夫

次頁無

特願 2 0 0 2 - 3 7 5 8 9 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 1 9 0 4]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 1 3 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市北区堂島浜 2 丁目 1 番 4 0 号
氏 名	サントリー株式会社

特願 2 0 0 2 - 3 7 5 8 9 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 1 3 9 0 8]

1. 変更年月日

1 9 9 7 年 4 月 7 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市北区中津一丁目 5 番 2 2 号

氏 名

マルホ株式会社

特願 2002-375892

出願人履歴情報

識別番号 [503062312]

1. 変更年月日	2003年 2月14日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都千代田区麹町五丁目7番地2
氏 名	第一サントリーファーマ株式会社